

HL-A ANTIGENE UND ZÖLIAKIE

Eine Untersuchung an
149 Patienten und ihren Familien

Hans Jürgen Kerstiens

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0049

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr.med. Heinz Spiess

HL-A ANTIGENE UND ZÖLIAKIE

Eine Untersuchung an

149 Patienten und ihren Familien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Jürgen Kerstiens

aus

München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Heinz Spiess

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. Ekkehard Albert

Dekan: Prof. Dr.med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 3. 1975



Herrn Privatdozent Dr. Albert danke ich für die Überlassung des Themas und seine geduldige Unterstützung während der Arbeit. Außerdem gilt mein Dank den Damen und Herren seines Labors, insbesondere den „Grazern“ Fräulein Andreas, Frau Wetz Müller und Herrn Dr. Scholz.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
ZÖLIAKIE	2
DAS HL-A SYSTEM	3
METHODEN	6
HL-A Typisierung	6
Dünndarmbiopsie	8
Statistische Methoden	11
ERGEBNISSE	13
Phänotypfrequenzen	15
Haplotypfrequenzen	15
Orientierung	19
Segregationsanalyse	20
Familien mit mehreren Patienten	23
Geschlechtsverteilung	25
Alter der Mutter bei Geburt des Zöliakie- Kindes; seine Stellung in der Geburtenfolge	25
Patienten mit partieller Zottenatrophie	26
DISKUSSION	28
ZUSAMMENFASSUNG	38

EINLEITUNG

Seit der Entdeckung einer engen Assoziation zwischen Histokompatibilitätsantigenen und Immunantwortgenen bei Mäusen und Meerschweinchen (VAZ et al. 1970; McDEVITT et al. 1969; ELLMANN et al. 1970; BENAGERRAF et al. 1972) sind viele Krankheiten, bei denen ein Defekt im Immunsystem vermutet wird, auf Korrelationen zu HL-A Antigenen untersucht worden. Wie in mehreren anderen Fällen konnten auch bei der Zöliakie solche Korrelationen gefunden werden. So beschrieben FALCHUK et al. (1972) und EVANS (1973) bei Patienten mit dieser Krankheit eine erhöhte Frequenz von HL-A8, während STOKES et al. (1972); McNEISH et al. (1973) und ALBERT et al. (1973c) sowie LUDWIG et al. (1973) außerdem eine Häufung von HL-A1 feststellen konnten.

Es wurde deshalb eine Untersuchung mit folgenden Zielen durchgeführt:

- Bestätigung des gehäuften Auftretens von HL-A1 und HL-A8 in großen, bisher nicht untersuchten Populationen
- Untersuchung, ob die hohe Frequenz von HL-A1 oder HL-A8 eventuell lediglich durch eine enge Assoziation mit dem jeweils anderen Histokompatibilitätsantegen bedingt ist
- Beziehungen zwischen Zöliakie und weiteren HL-A Antigenen
- Überprüfung der Ergebnisse mittels Segregationsanalyse
- Nachweis einer "gemeinsamen Segregation" zwischen HL-A Genen und Zöliakie durch Untersuchungen von Familien mit mehreren Kranken
- Versuch der Erklärung der Assoziation zwischen HL-A Antigenen und der Zöliakie durch die Theorie eines Kopplungsungleichgewichts zwischen HL-A Genen und den für die Zöliakie verantwortlichen Genen

Untersucht wurden an Zöliakie erkrankte Kinder aus den Einzugsgebieten von Graz, Wien und München. Ich verdanke die klinischen Daten in Wien Herrn Dr. Granditsch und Mitarbeitern und in Graz Herrn Dozenten Dr. Rossipal. Die Münchner Daten wurden in Zusammenhang mit der Zöliakiesprechstunde von Herrn Dr. Harms erhoben.

ZÖLIAKIE

Die Zöliakie manifestiert sich meist im zweiten und dritten Lebenshalbjahr und ist klinisch durch folgende Symptome gekennzeichnet:

Es werden häufige, massige, oft fettglänzende Stühle entleert. Der Bauch ist gebläht, die Bauchdecken sind schlaff. Das Krankheitsbild kann einen Aszites vortäuschen. Die Resorptionsstörung kann zu Minderwuchs und starker Abmagerung mit trockener, faltenreicher Haut führen. Sehr charakteristisch sind Wesensveränderungen. Die Kranken werden verdrießlich, depressiv und antriebsarm.

Diese klassische Symptomatik ist jedoch keineswegs immer klar ausgeprägt. Oft sind Dystrophie oder Minderwuchs die einzigen Anzeichen.

Tritt die Zöliakie im Erwachsenenalter auf, wird sie als einheimische Sprue bezeichnet. Eine Abgrenzung als eigenes Krankheitsbild ist nicht gerechtfertigt, da in der Pathogenese von Zöliakie und einheimischer Sprue kein Unterschied besteht.

Die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Zöliakie wurden 1950 durch DICKE aufgedeckt. Er wies nach, daß das schädigende Agens im Kleber unserer Brotgetreide zu suchen ist, wo er den hauptsächlichen Eiweißbestandteil der Getreidemehle darstellt. Der Kleber von Weizen und Roggen, das Gluten, besteht aus zwei Fraktionen, dem Glutenin und dem Gliadin. DICKE konnte zeigen, daß das Gliadin den eigentlichen Schadstoff darstellt, indem er das klinische Bild durch gliadinfreie Kost zum Verschwinden brachte. 1973 konnten DISSANAYAKE und Mitarbeiter eine weitere Fraktion des Glutens isolieren, die für Zöliakie-Patienten toxisch ist, obwohl ihr Molekulargewicht erheblich unter dem von Gliadin liegt.

Der primäre Schadensort der Zöliakie ist die Dünndarmschleimhaut. Da es seit einigen Jahren möglich ist, die geschädigte Schleimhaut mit Saugbiopsie zu gewinnen und mikroskopisch zu untersuchen, konnte die Diagnostik der Zöliakie wesentlich verbessert werden.

DAS HL-A SYSTEM

Das HL-A (Human Lymphocyte Antigen) System (ALBERT 1973b) erfaßt spezifische Antigeneigenschaften, die fast allen Zellen des menschlichen Organismus gemeinsam sind. Die Betonung der Lymphozyten bei der Namensgebung erfolgte wohl deshalb, weil diese zur Testung besonders einfach zu isolieren sind.

Bezüglich der Vererbung des HL-A Systems besteht folgende Vorstellung: Auf dem Autosomenpaar Nummer 6 (JONGSMA et al. 1973) befinden sich pro Chromosom zwei Genorte (Loci), die sehr eng beieinanderliegen. Auf dem ersten Locus sind bisher 10, auf dem zweiten 16 verschiedene Allele bekannt, die co-dominant vererbt werden. Jeder Mensch besitzt also vier HL-A Antigene. Je zwei davon, die auf dem gleichen Chromosom lokalisiert sind, werden als Haplotyp gemeinsam vererbt. Diese Gesetzmäßigkeit wird nur im Falle eines "Crossing-over" auf dem Teil des Chromosoms, der zwischen den beiden Loci liegt, durchbrochen. Die neu zusammengefügt Haplotypen werden in der nächsten Generation wieder gemeinsam vererbt. Der Haplotyp stellt also die eigentliche Vererbungseinheit des HL-A Systems dar. Es ergeben sich bei der Anzahl der heute bekannten Antigene 18536 verschiedene Kombinationsmöglichkeiten. Es wird angenommen, daß dieses hochdifferenzierte System einen Teil des Immunerkennungs_codes des Körpers darstellt. Zellen mit anderem HL-A Muster werden als fremd erkannt, und der Organismus bildet gegen sie errichtete Antikörper. Daraus erklärt sich auch der andere Name des HL-A Systems: System der Histokompatibilitätsantigene, d.h. der Gewebeverträglichkeitsantigene.

Klinische Bedeutung hat das HL-A System hauptsächlich in der Organverpflanzung, speziell in der Nierentransplantation, wobei ja fremdes Gewebe in den Organismus gelangt. Gelingt es, einen HL-A identischen Spender zu finden, so erkennt der Körper, zumindest, was das HL-A System betrifft, das implantierte Gewebe nicht als fremd.

Ein weiterer Mechanismus des Organismus, zwischen fremdem und eigenem Gewebe zu unterscheiden, wurde im MLC (Mixed Lymphocyte Culture) System gefunden. (AMOS und BACH 1968) Dabei werden

Lymphozyten von Spender und Empfänger gemeinsam kultiviert und die daraus resultierende Lymphoblastentransformation am Einbau von Thymidin gemessen. Eine ausbleibende Lymphoblastentransformation bedeutet eine gute Gewebsverträglichkeit.

Auch wenn anzunehmen ist, daß der Organismus über weitere, noch unbekannte Möglichkeiten verfügt, zwischen eigenem und fremdem Gewebe zu unterscheiden, so ist doch im Falle eines HL-A identischen und MLC-neutralen Spenders zu erwarten, daß die Abstoßungsreaktion zumindest geringer sein wird als bei einem unausgewählten Spender. Dieser ideale Spender wäre aus genetischen Gründen am ehesten unter Geschwistern zu finden. Aus psychologischen Gründen werden Verwandte jedoch als Spender praktisch nicht mehr in Betracht gezogen. Die meisten transplantierten Organe stammen heute von Unfallopfern, die einen Hirntod erlitten haben, wobei es gelang, den Kreislauf aufrecht zu erhalten. Es wird versucht, eine möglichst große Übereinstimmung des HL-A und MLC Systems von Spender und Empfänger zu erreichen, da man hofft, die Abstoßungsreaktion auf diese Weise auf ein Minimum herabdrücken zu können.

Wie werden die Transplantationsantigene definiert? Im Tierexperiment sensibilisiert man Versuchstier A durch Hautüberpflanzung gegen die Zellen eines Tieres B. Das Antiserum von Tier A wird nun mit den Lymphozyten weiterer Versuchstiere C zusammengebracht. Findet eine Reaktion statt, d.h. reagiert das Anti-B-Serum von Tier A mit den Lymphozyten von Tier C, so ist es sehr wahrscheinlich, daß die Tiere B und C zumindest ein gemeinsames Transplantationsantigen besitzen.

Beim Menschen ist eine solche gezielte Sensibilisierung aus naheliegenden Gründen nicht durchführbar. Es gibt aber einen Fall, in dem eine Sensibilisierung unfreiwillig auftritt: Im Laufe der Schwangerschaft treten embryonale Leukozyten in den Kreislauf der Mutter über. Dort führen sie zur Bildung von Antikörpern. Das mütterliche Blut enthält nun aber häufig eine Vielzahl von Antikörpern, von denen einzelne wiederum mit mehreren HL-A Antigenen gleichzeitig kreuzreagieren. Deshalb waren großangelegte Programme notwendig, um beim Menschen die HL-A Antigene

sicher zu definieren. Diese Programme sind noch nicht abgeschlossen, weil feststeht, daß noch nicht alle Antigene gefunden sind. Zwar sind fast alle Antigene der weißen, kaukasischen Bevölkerung bis auf einen kleinen Rest definiert - 1% der Antigene des ersten Locus, 2% des zweiten Locus sind noch unbekannt (ALBERT 1973b) - , aber bei anderen Rassen wie Negern, Asiaten usw. treten noch viele unbekannte Antigene auf. Bei der amerikanischen Negerbevölkerung sind z.B. 15% bzw. 16% der Genfrequenzen nicht serologisch definiert (ALBERT 1973b).

METHODEN

Die HL-A Typisierung

Die Isolierung der für die Typisierung benötigten Lymphozyten wurde folgendermaßen durchgeführt: Mit einer heparinisierten Spritze werden 4 ml Blut abgenommen, von dem je 2 ml zu je 4 ml NaCl gegeben werden. Mit diesem Gemisch werden in 2 Röhrchen je 3 ml Ficoll-Isopaque überschichtet. Anschließend wird 10 min lang bei 2500 U/min zentrifugiert. Die Lymphozyten erscheinen danach in einem Ring. Dort werden sie abgesaugt und in einem Spitzröhrchen mit 10 ml Hanks-Lösung suspendiert. Nach weiterem Zentrifugieren von 10 min bei 1500 U/min wird der Überstand bis auf 1 ml abgesaugt, und die Lymphozyten werden resuspendiert. Durch Auszählen in der Zählkammer wird sichergestellt, daß die Lösung 10^6 Lymphozyten pro ml enthält. Danach wird noch einmal für 10 min mit Hanks-Lösung bei 1500 U/min gewaschen und der Überstand bis auf 1 ml verworfen. Nach Resuspension kann die Lösung zur Typisierung benutzt werden.

Die HL-A Typisierung erfolgte nach einer leicht abgewandelten Mikromethode von TERASAKI und McCLELLAND (1964). In eine Serie von Mikrotestplatten, die 60 kegelförmige Vertiefungen aufweisen, die als die eigentlichen Reaktionsgefäße dienen, werden in jede Vertiefung je ein Mikroliter eines bestimmten Antiserums gegeben. Man erhält auf diese Weise Serien von Platten, die alle das gleiche Muster von Antiseren aufweisen. Diese Antiseren werden zum Schutz vor Verdunstung mit einem Tropfen Mineralöl überschichtet und sind bei -70° Celsius lange haltbar.

Zur Testung wird pro Vertiefung 1 Mikroliter der Lymphozyten-suspension hinzugegeben. Das so entstandene Antiserum-Lymphozyten-Gemisch wird 30 min bei Zimmertemperatur inkubiert. Danach werden jeder Testmischung als Komplement 5 Mikroliter eines frischen Kaninchenserums hinzugegeben. Die Reaktion findet also unter erheblichem Komplementüberschuß statt, wodurch eine mögliche Antikomplementarität der Testseren oder der Zell-

suspension kompensiert wird. Nach weiteren 60 min Inkubation bei Zimmertemperatur werden die Lymphozyten jeden Testgefäßes mit 5 Mikroliter einer 5% Eosinlösung gefärbt und anschließend mit 5 Mikroliter Formalin fixiert.

Die Antigen-Antikörperreaktion führt in Gegenwart von Komplement zur Zytolyse, die sich durch Vergrößerung und Färbbarkeit der Zelle nachweisen läßt. Die Ablesung erfolgt in einem Auflicht-Phasenkontrastmikroskop. Die bei Testende noch lebenden Zellen leuchten als kleine, helle Kugeln auf, während die Zellen, an denen eine Antigen-Antikörperreaktion stattgefunden hat, als große dunkle Scheiben erscheinen.

Die Dünndarmbiopsie

Auf die Bedeutung der Dünndarmbiopsie bei der Diagnostik der Zöliakie wurde bereits hingewiesen. In dieser Studie wurde dazu die "pädiatrische Watsonkapsel" benutzt (SHMERLING 1970; HARMS 1973). Nach sedierender Prämedikation wird eine Sonde bis zur Flexura duodenojejunalis eingeführt. Durch Entnahme an einer genau definierten Stelle soll eine gute Vergleichbarkeit der Schleimhautproben erreicht werden. Sonden- und Kapselverlauf werden dabei mit dem Röntgenbildverstärker verfolgt. Die Kapsel am Ende der Sonde hat seitlich eine Öffnung. In der Kapsel befindet sich ein mit einer Feder gespanntes Rotationsmesser. Erzeugt man mit einer angesetzten Spritze einen Unterdruck, so wird ein Stück Schleimhaut in die Kapsel gesaugt. Steigt der Unterdruck noch etwas an, wird über eine Membran die Arretierung der Feder gelöst, das Messer schiebt sich vor die Öffnung und schneidet dabei das angesaugte Stück Schleimhaut ab. Die so gewonnene Schleimhautprobe wird mit 4-prozentigem Formol fixiert und unter dem Auflichtstereomikroskop beurteilt.

Die Untersuchung des Biopsiematerials

Die Befunde lassen sich folgendermaßen einteilen (SHMERLING 1970; HARMS 1973): Normale Schleimhaut

Partielle Zottenatrophie

Subtotale Zottenatrophie

Die normale Schleimhaut zeigt zarte finger- und blattförmige hohe Dünndarmzotten.

Bei der partiellen Zottenatrophie ist die Zottenhöhe reduziert. Die Zotten sind plumper und miteinander verschmolzen, wodurch blattförmige Gebilde und Konvolute entstehen können. Es muß jedoch betont werden, daß einzelne Erscheinungen dieser Art durchaus mit einer normalen Schleimhaut zu vereinbaren sind. Erst wenn sie das Bild beherrschen, darf von einer partiellen Zottenatrophie gesprochen werden.

Die subtotale Zottenatrophie ist durch eine völlig flache Schleimhaut gekennzeichnet. Nirgends sind Zotten zu sehen. Lediglich niedrige, kragenförmige Wülste um die Eingänge zu den Lieberkühnschen Krypten können auftreten.

Diagnostische Bedeutung der Dünndarmsaugbiopsie

Auf dem europäischen Kindergastrologenkongreß 1969 wurde festgestellt: "Verschwindet eine Dünndarmzottenatrophie unter glutenfreier Kost, und tritt sie nach Glutenexposition wieder auf, dann ist damit die Glutenabhängigkeit des Mukosaschadens bewiesen, unabhängig von der daraus resultierenden Symptomatik." (HARMS 1973) (Der Zusatz: "unabhängig von der daraus resultierenden Symptomatik" weist darauf hin, daß eine Glutenbelastung nach ein oder zwei Jahren glutenfreier Diät durchaus nicht immer zu einem klinischen Rückfall führen muß. Es kommt bei der Zöliakie aber regelmäßig zu einer Zottenatrophie im oberen Dünndarm.) Die Forderung nach einer erneuten Glutenexposition nach glutenfreier Ernährung erscheint sehr streng, da HARMS (1973) schreibt: "Rund zehn Jahre bioptischer Erfahrung bei Kindern haben zu der Erkenntnis geführt, daß in einer Bevölkerung ohne Mangelernährung nahezu alle totalen und subtotalen Zottenatrophien gluteninduziert sind." Aus diesem Grund und da die erneute Glutenbelastung nach glutenfreier Diät für den Patienten meistens mit einer Verschlechterung des klinischen Bildes verbunden ist und darüber hinaus die Gefahr des "Gliadinschocks" besteht, wurde in dieser Untersuchung in den meisten Fällen darauf verzichtet. Die Kriterien zur Diagnose einer Zöliakie waren daher:

- Anamnese, klinischer Befund
- Subtotale Zottenatrophie vor Ansetzen der gliadinfreien Diät
- Besserung des klinischen Befundes und Regeneration der Schleimhaut unter gliadinfreier Ernährung

Eine Gruppe Grazer Patienten, die nur eine partielle Zottenatrophie aufwiesen, wurden einer gesonderten Studie unterzogen,

um festzustellen, ob sich ähnliche Ergebnisse wie bei der sub-totalen Atrophie zeigen ließen.

Statistische Methoden

In der Untersuchung wurden häufig verschiedene Populationen bezüglich der Häufigkeit eines bestimmten HL-A Antigens verglichen. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde mit dem χ^2 -Test untersucht. Dies sei am Beispiel von HL-A8 erläutert: Man zeichnet eine Vierfeldertafel wie folgt:

	Kontrollpopulation	Patienten	Summe
mit HL-A8	A	B	A + B
ohne HL-A8	C	D	C + D
	A + C	B + D	N = A+B+C+D

Die Formel für χ^2 -Quadrat lautet:

$$\chi^2 = \frac{(AD-BC-\frac{N}{2})^2 \cdot N}{(A+C)(B+D)(A+B)(C+D)}$$

In Fällen, in denen nicht zwei Populationen, sondern das Auftreten eines Merkmals in einer Population mit einem erwarteten Wert verglichen wird, wie z.B. in der Segregationsanalyse, lautet die Formel:

$$\chi^2 = \frac{(\text{erwarteter Wert} - \text{beobachteter Wert})^2}{\text{erwarteter Wert}}$$

Mit Hilfe des χ^2 -Quadrat-Wertes kann man in Tabellen den dazugehörigen Wert p (probability = Irrtumswahrscheinlichkeit) nachschlagen. Dazu muß man die Zahl der Freiheitsgrade kennen. Sie beträgt bei einer Vierfeldertafel:

$$\begin{aligned} & (\text{Spaltenzahl} - 1) \times (\text{Zeilenzahl} - 1) = \\ & (2 - 1) \times (2 - 1) = 1 \end{aligned}$$

Der Wert p gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit an, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der der jeweilige Wert rein zufällig erreicht werden könnte. Für statistisch abgesicherte Aussagen

sollte p unter $0,01 = 1\%$ liegen. Um die Vielzahl der untersuchten Parameter statistisch zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Arbeit der p -Wert mit der Zahl der getesteten Antigene (26) multipliziert.

ERGEBNISSE

Kinder, bei denen die Diagnose Zöliakie bioptisch gesichert war, wurden zusammen mit ihren Eltern und Geschwistern zur HL-A Typisierung einbestellt. So konnten 149 Patienten aus 139 Familien, 263 Eltern und 144 gesunde Geschwister untersucht werden. 51 Familien stammten aus dem Münchner Raum, 49 Familien aus Wien und 39 aus Graz.

Die Untersuchung an Grazer Patienten mit partieller Atrophie umfaßte 19 Patienten aus 19 Familien.

Als Kontrollpopulation dienten 1142 unverwandte Individuen aus dem Münchner Raum, nachdem vorher sichergestellt worden war, daß in Hinsicht auf die HL-A Frequenzen zwischen der Münchner und der österreichischen Bevölkerung keine signifikanten Unterschiede bestehen (LUDWIG et al. 1973) (vgl. Tabelle I).

Die HL-A Typisierung erfolgte, wie oben beschrieben, nach einer leicht modifizierten Version des Mikrolymphozytotoxizitätstests von TERASAKI und McCLELLAND (1964).

Getestet wurden die Antigene

des 1. Lokus: HL-A 1, 2, 3, 9, 10, 11, 28,

W - 29, 30, 31, 32

des 2. Lokus: HL-A 5, 7, 8, 12, 13, 14, 17, 27

W - 5, 10, 15, 16, 18, 21, 22

TABELLE I

VERGLEICH DER HL-A ANTIGEN-FREQUENZEN VON KONTROLLPOPULATIONEN
AUS WIEN UND MÜNCHEN

	240 Kontrollpersonen aus Wien (LUDWIG et al. 1973)	1142 Kontrollpersonen aus München
1. Lokus		
HL-A 1	71 (29,6%)	300 (26,1%)
HL-A 2	105 (43,8%)	555 (48,6%)
HL-A 3	85 (35,4%)	376 (33,0%)
HL-A 9	55 (22,9%)	219 (19,2%)
HL-A10	28 (11,7%)	132 (11,6%)
HL-A11	26 (10,8%)	102 (9,0%)
HL-A28	16 (6,7%)	72 (6,3%)
W - 29		
W - 30	Li ^a 35 (14,6%)	153 (13,4%)
W - 31		
W - 32		
2. Lokus		
HL-A 5	33 (13,8%)	154 (13,5%)
HL-A 7	70 (29,0%)	340 (29,8%)
HL-A 8	39 (16,3%)	204 (17,9%)
HL-A12	61 (25,4%)	265 (23,2%)
HL-A13	22 (9,2%)	78 (6,8%)
HL-A14	7 (2,9%)	38 (3,3%)
HL-A17	17 (7,1%)	86 (7,5%)
HL-A27	10 (4,2%)	79 (6,9%)
W - 5	31 (12,9%)	193 (16,9%)
W - 10	23 (9,6%)	144 (12,6%)
W - 15	15 (6,3%)	129 (11,3%)
W - 16	nicht ausgetestet	48 (4,2%)
W - 18	5 (2,1%)	91 (8,0%)
W - 21	7 (2,9%)	49 (4,3%)
W - 22	6 (2,5%)	39 (3,4%)

^a Da mehrere Personen der Wiener sowie der Münchner Kontrollgruppe zu einer Zeit untersucht worden waren, in der die Differenzierung zwischen W - 29, W - 30, W - 31 und W - 32 nicht möglich war, wurden diese Antigene unter Li zusammengefaßt.

Phänotypfrequenzen

Tabelle II zeigt die Phänotypfrequenzen von 143 nicht verwandten Patienten, 263 Eltern und Vergleichswerte der 1142 Münchener Kontrollpersonen. Dabei sind die Antigene HL-A1 und HL-A8 sowohl bei den Patienten (HL-A1: 55% gegenüber 26% bei der Kontrollpopulation; $\chi^2 = 49,9$; $p < 0,0005$. HL-A8: 56%/18%; $\chi^2 = 104,8$; $p < 0,0005$) als auch bei den Eltern (HL-A1: 40%/26%; $\chi^2 = 20,5$; $p < 0,0005$. HL-A8: 37%/18%; $\chi^2 = 45,9$; $p < 0,0005$) gegenüber der Kontrollpopulation erhöht, wogegen HL-A7 bei Patienten (6%/Kontrollpopulation 30%; $\chi^2 = 36,4$; $p < 0,0005$) wie Eltern (15%/Kontrollpopulation 30%; $\chi^2 = 21,8$; $p < 0,0005$) erniedrigt ist. Die Frequenzverringerung von HL-A3 (Patienten 24%/Kontrollpopulation 33%) erreicht nicht statistische Signifikanz ($\chi^2 = 5,32$; $0,2 < p < 0,7$). An anderer Stelle wird ohnehin nachgewiesen, daß die geringe Frequenz von HL-A3 nur durch eine enge Kopplung mit dem Antigen HL-A7 bedingt ist.

Das Antigen HL-A13 kommt bei den Patienten vermehrt vor (Patienten 15%/Kontrollpopulation 7%). Allerdings ist die Frequenzerhöhung nicht signifikant ($\chi^2 = 9,9$; $p = 0,05$). Bei künftigen Untersuchungen sollte aber ein besonderes Augenmerk auf dieses Antigen gerichtet werden.

Haplotypfrequenzen

Als nächstes wurden die Haplotypen durch Familienanalysen ermittelt. Ein Beispiel möge das veranschaulichen:

<u>Vater</u>	<u>Mutter</u>
1.Lokus:	1.Lokus:
HL-A1, HL-A2	HL-A3, HL-A9
2.Lokus:	2.Lokus:
HL-A8, HL-A14	HL-A5, HL-A7
<u>1. Kind</u>	<u>2. Kind</u>
1.Lokus:	1.Lokus:
HL-A1, HL-A9	HL-A1, HL-A3
2.Lokus:	2.Lokus:
HL-A5, HL-A8	HL-A7, HL-A8

TABELLE II

PHÄNOTYPFREQUENZEN VON 143 PATIENTEN, 263 ELTERN UND
1142 PERSONEN EINER KONTROLLPOPULATION

Antigen Patienten Eltern Kontrollpersonen χ^2

1. Locus:

HL-A 1	0,55 ^a	0,40 ^f	0,26	Patienten/ Kontrollpersonen:
HL-A 2	0,44	0,50	0,49	
HL-A 3	0,24 ^b	0,26	0,33	
HL-A 9	0,16	0,15	0,19	
HL-A10	0,08	0,10	0,12	
HL-A11	0,06	0,08	0,09	a: 49,9 $p < 0,0005$
HL-A28	0,04	0,05	0,06	b: 5,3 $0,2 < p < 0,7$
W - 29	0,06	0,04	0,05	c: 36,4 $p < 0,0005$
W - 30	0,04	0,02	0,03	d: 104,8 $p < 0,0005$
W - 31	0,01	0,02	0,03	e: 9,9 $p = 0,05$
W - 32	0,13	0,06	0,03	

2. Locus:

HL-A 5	0,13	0,17	0,14	Eltern/ Kontrollpersonen:
HL-A 7	0,06 ^c	0,15 ^g	0,30	
HL-A 8	0,56 ^d	0,37 ^h	0,18	
HL-A12	0,20 ^e	0,19	0,23	
HL-A13	0,15 ^e	0,09	0,07	
HL-A14	0,07	0,05	0,03	f: 20,5 $p < 0,0005$
W - 15	0,11	0,11	0,11	g: 21,8 $p < 0,0005$
W - 16	0,04	0,06	0,04	h: 45,9 $p < 0,0005$
HL-A17	0,07	0,07	0,08	
W - 18	0,08	0,12	0,08	
W - 21	0,02	0,03	0,04	
W - 22	0,00	0,01	0,03	
HL-A27	0,06	0,08	0,07	
W - 5	0,15	0,19	0,17	
W - 10	0,08	0,10	0,13	

Hieraus können die Haplotypen bestimmt werden:

<u>Vater</u>	<u>Mutter</u>
HL-A 1-8	HL-A 9-5
HL-A 2-14	HL-A 3-7
<u>1. Kind</u>	<u>2. Kind</u>
HL-A 1-8	HL-A 1-8
HL-A 9-5	HL-A 3-7

Die Haplotypen werden in einem Schema (vgl. Tabelle III) aufgezeichnet, in dem waagrecht die Frequenz der Antigene des 1. Locus, senkrecht die Frequenz der Antigene des 2. Locus eingetragen werden. Für beide Loci wird eine "blank"-Spalte vorgesehen, in der bisher nicht identifizierbare Antigene zusammengefaßt werden. Ergibt die Testung nur drei Phänotypen, z.B. für den ersten Locus die Antigene HL-A1 und HL-A2, für den zweiten nur das Antigen HL-A8, so ergeben sich daraus zwei Möglichkeiten: Entweder besteht Homozygotie für HL-A8 oder neben HL-A8 ist ein anderes, unbekanntes Antigen vorhanden. Der Wert für die Haplotypen dieser Person wird entsprechend Erfahrungswerten für die Wahrscheinlichkeit der jeweiligen Möglichkeit aufgeteilt. In unserem Beispiel erfolgen Eintragungen in die Felder HL-A 1-8 und HL-A 1-x. Die Summen am unteren und rechten Rand dieses Schemas ergeben die Genotypfrequenzen.

Tabelle III zeigt eine signifikante Häufung von HL-A 1-8 (236/1000 gegenüber 77/1000 bei der Kontrollgruppe; $\chi^2 = 73,4$; $p < 0,0005$) bei den Patienten. Dagegen sind die Haplotypen, die am häufigsten HL-A7 enthalten, nämlich HL-A 2-7 (4/1000 gegenüber 22/1000) und HL-A 3-7 (32/1000 gegenüber 77/1000) erniedrigt, ohne daß allerdings statistische Signifikanz erreicht wird (HL-A 2-7: $\chi^2 = 6,92$; $0,1 < p < 0,3$. HL-A 3-7: $\chi^2 = 11,39$; $0,01 < p < 0,05$).

TABELLE III

HAPLOTYPFREQUENZEN* VON 139 PATIENTEN MIT ZÖLIAKIE IN PROMILLE

	HL-A1	HL-A3	HL-A10	HL-A28	W-30	W-32	Summe						
	HL-A2	HL-A9	HL-A11	W-29	W-31	blank							
HL-A 5	11	29	18	4	4	0	0	0	4	0	0	8	78
HL-A 7	0	4	22	4	4	0	0	0	0	0	0	0	34
HL-A 8	236	36	14	4	7	4	0	4	0	0	3	3	311
HL-A12	3	36	11	8	0	4	0	14	4	0	0	4	94
HL-A13	11	32	3	4	0	0	0	0	4	7	0	14	75
HL-A14	6	3	3	0	4	0	4	0	3	0	4	4	31
W - 15	0	32	0	11	0	4	0	0	0	0	4	3	54
W - 16	0	0	0	7	3	4	0	4	0	0	0	0	18
HL-A17	7	11	0	4	4	0	4	3	0	0	0	0	33
W - 18	0	14	7	4	7	3	0	0	0	4	4	0	43
W - 21	0	4	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	11
W - 22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HL-A27	7	3	7	4	0	0	0	0	0	4	0	0	25
W - 5	25	7	25	0	0	11	4	0	0	0	0	0	72
W - 10	0	14	7	7	0	0	3	0	0	4	0	4	39
blank	11	26	11	3	3	4	0	0	7	7	4	6	82
Summe	317	251	128	81	36	34	15	25	22	26	19	46	1000

* bestimmt durch Haplotyp-Zählung in Familien

Orientierung

Die Untersuchung ergab eine stark erhöhte Frequenz der Antigene HL-A1 und HL-A8. Andererseits bilden diese beiden Antigene auch in der normalen Bevölkerung sehr häufig einen Haplotypen. Es erhob sich deshalb die Frage, ob eines der beiden Antigene vielleicht nur deshalb so häufig bei der Zöliakie vorkommt, weil es mit dem anderen eng assoziiert ist. Um diese Frage zu klären, wurden bei Patienten und in der Kontrollpopulation die Frequenzen der Antigene HL-A1 bzw. HL-A8 ermittelt, die jeweils nicht mit dem anderen Antigen einen gemeinsamen Haplotypen bildeten. Wie Tabelle IV zeigt, ist HL-A8 ohne HL-A1 bei Patienten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermehrt (76/1000 gegenüber 17/1000; $\chi^2 = 34,5$; $p < 0,0005$), während der Anstieg von HL-A1 ohne HL-A8 bei Patienten gegenüber der Kontrollgruppe nicht die Signifikanzschwelle erreicht (81/1000 gegenüber 64/1000; $\chi^2 = 1,13$; $0,2 < p < 0,3$). Daraus muß geschlossen werden, daß HL-A1 bei Patienten nur aufgrund seiner starken Assoziation zu HL-A8 vermehrt auftritt.

Bei dem Haplotypen HL-A 3-7 (vgl. Tabelle IV) ist die Situation insofern umgekehrt, als die Phänotypenfrequenzen der Antigene HL-A3 und HL-A7 bei Patienten erniedrigt sind, allerdings nur HL-A7 mit statistischer Signifikanz. In der entsprechenden Untersuchung wie oben ergab sich, daß zwar HL-A7 ohne HL-A3 (12/1000 gegenüber 85/1000; $\chi^2 = 18,2$; $p < 0,0005$) signifikant erniedrigt ist, nicht jedoch HL-A3 ohne HL-A7 (106/1000 gegenüber 104/1000).

In beiden Fällen wurde also eine enge Korrelation zwischen Zöliakie und dem Antigen des zweiten Locus gefunden. Gene des ersten Locus sind nur aufgrund ihrer engen Assoziation mit bestimmten Genen des zweiten Locus vermehrt.

TABELLE IV

ORIENTIERUNGSUNTERSUCHUNG

	Kontrollpersonen	Patienten	chi ²
HL-A1 ohne HL-A8:	64/1000	81/1000	1,13 0,2 < p < 0,3
HL-A8 ohne HL-A1:	17/1000	76/1000	34,5 p < 0,0005
HL-A3 ohne HL-A7:	104/1000	106/1000	nicht signifikant
HL-A7 ohne HL-A3:	85/1000	12/1000	18,2 p < 0,0005

Segregationsanalyse

Die Ergebnisse über Assoziationen zwischen der Zöliakie und dem HL-A System konnten durch eine Segregationsanalyse der betroffenen Familien bestätigt werden. Sie wird folgendermaßen durchgeführt (ALBERT et al. 1973c, BERTRAMS und KUWERT 1972a): Es werden Familien ausgewählt, in denen ein Elternteil ein heterozygoter Erbträger eines Gens ist, während der andere Elternteil dieses Gen nicht besitzt. (Konstellation: + - / - -) Nach dem Mendelschen Gesetz muß erwartet werden, daß 50% der Kinder das Gen erben. Erscheinen nun Gene bei einer Gruppe wie z.B. bei Zöliakiekranken Kindern wesentlich häufiger oder seltener, so beweist dies eine positive oder negative Korrelation zwischen dem Gen und der Krankheit.

Tabelle V zeigt das Ergebnis bei erkrankten Kindern und ihren gesunden Geschwistern. Bei den Kindern mit Zöliakie waren die Antigene HL-A1 (56/14; $\chi^2 = 25,2$; $p < 0,0005$) und HL-A8 (76/13; $\chi^2 = 44,6$; $p < 0,0005$) signifikant erhöht, wobei zu bedenken ist, daß HL-A1 seine erhöhte Frequenz nur seiner engen Assoziation mit HL-A8 verdankt, wie an anderer Stelle gezeigt wird. Die Frequenz von HL-A7 war signifikant erniedrigt (9/33; $\chi^2 = 13,7$; $p < 0,0005$). Das Antigen HL-A13 zeigte eine Abweichung (16/5), deren p-Wert zwischen 0,025 und 0,01 und damit am Rande statistischer Signifikanz liegt. Diese Beobachtung steht in gutem Einklang

TABELLE V

SEGREGATIONSANALYSE DER HL-A ANTIGENE IN FAMILIEN MIT ZÖLIAKIE-KRANKEN KINDERN

Antigen	Anzahl der Patienten		chi ²	Anzahl der gesunden Angehörigen		chi ²
	positiv	negativ		positiv	negativ	
1. Locus:						
HL-A 1	56	14	25,2 ^a	38	29	1,21
HL-A 2	28	36	1,0	28	27	0,02
HL-A 3	26	29	0,16	27	30	0,16 _b
HL-A 9	19	18	0,03	16	6	4,55 ^b
HL-A10	9	18	3,0	12	17	0,86
HL-A11	8	10	0,22	7	4	-
HL-A28	5	8	-	5	9	-
HL-A29	3	5	-	1	4	-
2. Locus:						
HL-A 5	11	20	2,61 ^c	14	9	1,09
HL-A 7	9	33	13,70 ^d	16	17	0,03
HL-A 8	76	13	44,60 ^d	39	40	0,01
HL-A12	22	19	0,22	19	15	0,47
HL-A13	16	5	5,76 ^e	7	5	-
HL-A14	8	4	-	2	4	-
W - 15	13	12	0,04	16	18	0,12 ^f
W - 16	4	11	3,27	11	3	4,57 ^f
HL-A17	8	11	0,47	7	3	-
W - 18	10	18	2,29	16	16	0,00
W - 21	4	4	-	2	9	-
W - 22	0	4	-	3	2	-
HL-A27	6	12	2,00	12	12	0,00
W - 5	15	23	1,68	15	18	0,28
W - 10	11	12	0,04	10	8	0,22

a: $p < 0,0005$

b: $0,025 < p < 0,05$

c: $p < 0,0005$

d: $p < 0,0005$

e: $0,01 < p < 0,025$

f: $0,025 < p < 0,05$

mit der erhöhten Phänotypenfrequenz von HL-A13 bei den Patienten.

Die Verteilung bei den gesunden Geschwistern wich bei keinem Antigen signifikant von dem erwarteten Wert 50/50 ab. Bei den Antigenen HL-A9 und HL-A16 ergaben sich zwar bei den gesunden Geschwistern Abweichungen mit einem χ^2 -Wert von 4,55 bzw. 4,57, der p-Wert lag jedoch in beiden Fällen über 0,025. Die Abweichungen müssen also als zufällig bedingt angesehen werden.

Segregationsanalyse der Haplotypen

Bei der Segregationsanalyse der Haplotypen der erkrankten Kinder (Tabelle VI) war nur der Haplotyp HL-A 1-8 signifikant vermehrt (57/9; $\chi^2 = 34,9$; $p < 0,0005$). Bei anderen Haplotypen zeigten sich keine signifikanten Abweichungen. Die Segregationsanalyse der Haplotypen der gesunden Geschwister war unauffällig, da die leichte Erhöhung der Frequenz von HL-A 1-8 nicht statistische Signifikanz erreichte.

TABELLE VI

SEGREGATIONSANALYSE VON HL-A HAPLOTYPEN IN FAMILIEN VON PATIENTEN MIT ZÖLIAKIE

Haplotyp	Anzahl der Patienten		χ^2	Anzahl der gesunden Angehörigen		χ^2
	positiv	negativ		positiv	negativ	
HL-A 1-8	57	9	34,9 ^a	34	24	nicht sign.
HL-A 2-12	11	8	n.s.	11	12	n.s.
HL-A 2-5	6	5	n.s.	4	6	n.s.
HL-A 2-8	8	4	n.s.	8	10	n.s.
HL-A 2-W15	6	7	n.s.	6	7	n.s.
HL-A 3-7	6	5	n.s.	7	6	n.s.
HL-A 3-W5	8	6	n.s.	8	12	n.s.

a: $p < 0,0005$

Familien mit mehreren Zöliakie-Patienten

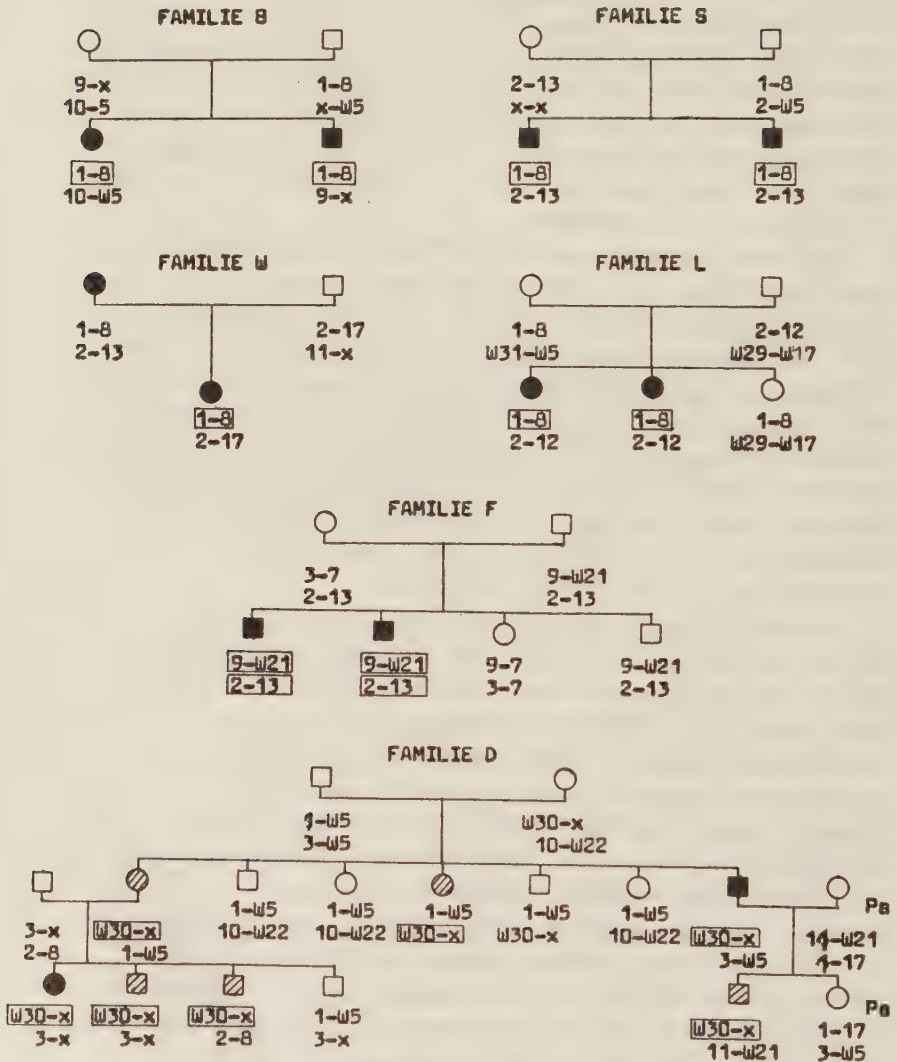
Es galt den Nachweis zu führen, daß die Zöliakie zusammen mit einem Histokompatibilitäts-Haplotypen vererbt wird, d.h. daß in Familien mit mehreren Zöliakie-Patienten diese Patienten einen gemeinsamen Haplotypen besitzen (Gemeinsame Segregation). Tabelle VII bestätigt diese Vermutung bei sechs Familien. Dabei war der gemeinsame Haplotyp viermal HL-A 1-8, einmal W 30-x und bei Familie F war nicht zu entscheiden, ob die Zöliakie mit HL-A9-W 21 oder mit HL-A 2-13 segregierte.

Besonderes Interesse verdient der Stammbaum der Familie D. Von deren Mitgliedern mit dem Haplotypen W 30-x zeigten zwei eine subtotale Schleimhautatrophie, bei fünf bestand der klinische Verdacht auf Zöliakie (wovon einer eine partielle Schleimhautatrophie aufwies) und zwei waren klinisch gesund. Als Nebentbefund fanden wir bei dieser Familie außerdem einen Hinweis auf eine gemeinsame Segregation zwischen dem HL-A System und einer weiteren Krankheit: Zwei Mitglieder, die an Psoriasis litten, besaßen das bei dieser Krankheit gehäuft auftretende Histokompatibilitätsantigen HL-A17 (WHITE et al. 1972, RUSSEL et al. 1972, SCHOEFINIUS et al. 1974, SVEJGAARD et al. 1975, SCHOLZ et al. 1974).

Tabelle VII zeigt, daß auch viele gesunde Familienmitglieder den Haplotyp besaßen, der in der jeweiligen Familie eng mit der Zöliakie gekoppelt war. In fünf der sechs Familien (ohne Familie F, da hier der verdächtige Haplotyp nicht eindeutig identifiziert werden konnte) mit zehn bioptisch gesicherten Zöliakie-Diagnosen und fünf Fällen mit klinischem Verdacht traf dies sechsmal zu. Dies ist gut mit der Vorstellung zu vereinigen, daß es bei der Zöliakie neben den Erbanlagen noch weiterer Faktoren bedarf, um die Krankheit manifest werden zu lassen. Das konnte auch durch folgende Beobachtung bestätigt werden. Bei 45 Familien, in denen 48 Kranke das Antigen HL-A8 besaßen, wurden 73 gesunde Angehörige gefunden, die den Haplotypen mit HL-A8 ebenfalls ererbt hatten. Geht man von der Annahme aus, daß der für die

TABELLE VII

FAMILIEN MIT MEHREREN ZÖLIAKIE-PATIENTEN



Haplotypen, die die Kranken gemeinsam besaßen, wurden eingerahmt

Zöliakie verantwortliche Erbfaktor in diesen Fällen eng mit HL-A8 gekoppelt war, ergibt sich daraus, daß in mehr als der Hälfte der Fälle die genetische Anlage nicht zur Krankheit geführt hatte.

Noch augenfälliger ist die Beobachtung von 22 gesunden Angehörigen, die mit 20 Zöliakie-Patienten aus 20 Familien völlig HL-A-identisch waren. Es muß allerdings bei diesen Betrachtungen bedacht werden, daß im Rahmen der Untersuchung nur Patienten biopsiert wurden, die klinisch Symptome einer Zöliakie zeigten. MacDONALD et al. (1965) beschreiben Fälle, in denen bei völliger Gesundheit abnorme Biopsiefunde auftraten, die unter glutenfreier Kost verschwanden. Es ist deshalb durchaus möglich, daß sich unter den als "gesund" bezeichneten Verwandten solche Fälle verbargen.

Geschlechtsverteilung

Obige Untersuchungen machen die Rolle von Faktoren deutlich, die nicht mit dem HL-A System in Zusammenhang gebracht werden können. Einer dieser Faktoren ist der Geschlechtseinfluß: Unter den 149 Patienten dieser Studie befanden sich 93 (62,4%) Mädchen und 56 (37,6%) Jungen. Das steht in Einklang mit dem Ergebnis von Familienuntersuchungen bei Zöliakie von MacDONALD et al. (1965), die ein Verhältnis weiblich:männlich von 2:1 feststellten.

Alter der Mutter bei der Geburt des Zöliakiekindes; seine Stellung in der Geburtenfolge

Es war der Eindruck entstanden, daß es häufig die jüngsten Kinder waren, die an Zöliakie erkrankten. Um dies zu überprüfen, wurde das Durchschnittsalter der Mutter bei Geburt des Zöliakiekindes mit dem Durchschnittsalter bei Geburt der übrigen Kinder in 36 Grazer Familien verglichen. Der Unter-

schied 26,07 Jahre gegenüber 25,29 fiel jedoch nur gering aus. Eine Untersuchung über den Rang der Zöliakiekinder in der Geburtenreihenfolge ihrer Geschwister brachte ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Patienten mit partieller Zottenatrophie

Alle bisherigen Untersuchungen waren an Patienten durchgeführt worden, bei denen die klinische Diagnose Zöliakie durch den Befund einer subtotalen Zottenatrophie erhärtet worden war. In Graz wurde eine Gruppe von Patienten gesondert untersucht, deren Biopsie nur eine partielle Atrophie der Dünndarmzotten ergeben hatte. Das Ergebnis zeigt Tabelle VIII. HL-A7 und HL-A8 waren zwar wie bei den Patienten mit subtotaler Zottenatrophie gegenüber der Kontrollpopulation verringert bzw. vermehrt, aber diese Frequenzunterschiede erreichten nicht statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis bestätigt nachträglich das Vorgehen, nur Patienten mit subtotaler Zottenatrophie in die Studie einzubeziehen.

TABELLE VIII

PHÄNOTYPFREQUENZEN VON 19 PATIENTEN MIT PARTIELLER ZOTTEN-
ATROPHIE UND 1142 KONTROLLPERSONEN

Antigen	Patienten		Kontrollpopulation
	Anzahl	Frequenz	Frequenz
1. Lokus:			
HL-A 1	4	0,21	0,26
HL-A 2	7	0,37	0,49
HL-A 3	11	0,58	0,33
HL-A 9	4	0,21	0,19
HL-A10	5	0,26	0,12
HL-A11	1		0,09
HL-A28	1		0,06
W - 29	3		0,05
W - 30	0		0,03
W - 31	0		0,03
W - 32	1		0,03
2. Lokus:			
HL-A 5	0		0,14
HL-A 7	2		0,30
HL-A 8	5	0,26	0,18
HL-A12	9	0,47	0,23
HL-A13	1		0,07
HL-A14	2		0,03
W - 15	1		0,11
W - 16	3		0,04
HL-A17	0		0,08
W - 18	1		0,08
W - 21	4		0,04
W - 22	1		0,03
HL-A27	0		0,07
W - 5	6	0,32	0,17
W - 10	1		0,13

DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit bestätigt die Untersuchungen von FALCHUK et al. (1972), STOKES et al. (1972), McNEISH et al. (1973), EVANS (1973), ALBERT et al. (1973c) und LUDWIG et al. (1973). Auch in Wien, Graz und München ergab sich eine stark erhöhte Frequenz der Histokompatibilitätsantigene HL-A1 (55%/Kontrollpopulation 26%) und HL-A8 (56%/18%) bei Zöliakie-kranken Kindern. Daß die Zahlen nicht ganz so hoch lagen wie in den Studien aus England (STOKES et al. 1972: HL-A8:88%; HL-A1:78%) läßt sich damit erklären, daß die Frequenzen von HL-A1 und HL-A8 in der Normalpopulation Englands höher liegen (STOKES et al. 1972: HL-A1:33,2%; HL-A8:29,5%) als in der von Süddeutschland (HL-A1:26%; HL-A8:18%) und Österreich (LUDWIG et al. 1973: HL-A1: 29,6%; HL-A8:16,3%).

LUDWIG et al. (1973) fanden in ihrer Untersuchung eine auffällige Erniedrigung der Frequenz von W-5 und HL-A7, die jedoch nicht statistische Signifikanz erreichte. Mit dem größeren Patientenmaterial dieser Studie konnte die niedrige Frequenz von HL-A7 bestätigt werden (6%/Kontrollpopulation 30%; $\chi^2 = 36,4$; $p < 0,0005$), während sich bei W-5 keine Besonderheiten ergaben. Außerdem war HL-A13 vermehrt, ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen (15%/Kontrollpopulation 7%; $\chi^2 = 9,9$; $p < 0,05$). Die leicht erhöhte Frequenz bestätigt sich auch in der Segregationsanalyse. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Ergebnisse bezüglich HL-A13 beurteilen zu können.

Bei 139 Patienten konnten durch Familienanalysen die Haplotypen ermittelt werden. Dabei ergab sich eine deutlich erhöhte Frequenz des Haplotyps HL-A 1-8 (23,6%/Kontrollpopulation 7,7%; $\chi^2 = 73,35$; $p < 0,0005$). Aus den Genfrequenzen der Patienten (vgl. Tabelle III) von HL-A1 (31,7%) und HL-A8 (31,1%) würde man lediglich eine Frequenz von $31,7\% \times 31,1\% = 9,9\%$ erwarten. Die Differenz von 13,7% gegenüber der beobachteten Frequenz ist der Ausdruck für das hohe Kopplungsungleichgewicht dieses Haplotypen.

Es ergab sich deshalb die Frage, ob die hohe Frequenz eines der beiden Antigene lediglich durch diese enge Kopplung bedingt ist. Aus diesem Grund wurde die Frequenz von HL-A1 und HL-A8 für die Fälle ermittelt, in denen diese beiden Histokompatibilitätsantigene nicht miteinander zu einem Haplotypen gekoppelt waren. Während HL-A8 auch in dieser Untersuchung vermehrt auftrat (7,6%/Kontrollpopulation 1,7%; $\chi^2 = 34,5$; $p < 0,0005$) erreichte die Erhöhung der Frequenz von HL-A1 (8,1%/Kontrollpopulation 6,4%; $\chi^2 = 1,13$; $0,2 < p < 0,3$) nicht statistische Signifikanz. Daraus folgt, daß die erhöhte Frequenz von HL-A1 lediglich als Folge seiner starken Assoziation mit HL-A8 zu betrachten ist. In ähnlicher Weise konnte gezeigt werden, daß die niedrige Frequenz von HL-A3, ohnehin nicht statistisch signifikant, durch seine enge Kopplung mit HL-A7 zu erklären ist.

Da HL-A8 und HL-A7 Antigene des zweiten Locus sind, folgt hieraus, daß der für die Zöliakie verantwortliche genetische Faktor eng mit dem zweiten Histokompatibilitätslocus korreliert sein muß. Dies hätte augenfällig demonstriert werden können, wenn in einer der Familien, in denen ein Elternteil und ein Kind an Zöliakie litten, bei der Vererbung vom Elternteil auf das Kind ein Crossing-over zwischen den beiden HL-A Loci aufgetreten wäre. Es hätte sich dabei nur das Antigen des ersten Locus ändern dürfen, während das Antigen des zweiten Locus mit der Zöliakie segregiert hätte. Leider ist dieser Fall im Rahmen der Untersuchung nicht eingetreten. Immerhin konnte in sechs Familien mit mehreren Patienten gezeigt werden, daß die Patienten einer Familie jeweils einen Haplotypen gemeinsam hatten, d.h., daß die Zöliakie-Anlage und ein Histokompatibilitätshaplotyp gemeinsam segregiert hatten. Aus dem Gesagten ergeben sich zwei Möglichkeiten: Die genetische Anlage zur Zöliakie ist im zweiten Locus selbst oder in einem damit eng gekoppelten Gen zu suchen.

Aus der ersten Alternative würde folgen, daß das Histokompatibilitätsantigen HL-A8 selbst die Zöliakie auslöste.

Das steht jedoch in Gegensatz zu der Beobachtung, daß einerseits nicht alle Zöliakie-Patienten das Antigen HL-A8 besitzen, und andererseits nur ein kleiner Bruchteil aller Träger dieses Antigens an Zöliakie leidet.

Deshalb ist ein anderes Modell wesentlich wahrscheinlicher: In der Nähe des zweiten Locus befindet sich ein eng damit gekoppeltes Gen, das für die genetische Disposition zur Zöliakie verantwortlich ist. Ob sich dieses Gen außerhalb oder innerhalb der beiden HL-A Loci befindet, kann zur Zeit noch nicht entschieden werden, obwohl es wahrscheinlicher scheint, daß es außerhalb liegt (ALBERT et al. 1973). Diese enge Kopplung bedingt ein hohes Kopplungsungleichgewicht ("linkage disequilibrium"), was bedeutet, daß die Haplotypen, die sowohl HL-A8 bzw. HL-A7 als auch ein hypothetisches "Zöliakie-Gen" enthalten, wesentlich öfter auftreten, als nach den Frequenzen von HL-A8, HL-A7 und Zöliakie zu erwarten wäre. Dieses eng mit dem zweiten Locus verbundene Gen könnte nun die Zöliakie in verschiedener Weise verursachen:

I. Es könnte der Grund für einen Enzymdefekt in der Darmmukosa sein, was zur Anhäufung unverdaulicher toxischer Substanzen führen würde. MESSER et al. (1961) und DOUGLAS et al. (1969) konnten jedoch zeigen, daß die hydrolytische Aktivität der Darmschleimhaut zwar unter Glutenbelastung absinkt, jedoch wieder zu Normalwerten zurückkehrt, sobald gliadinfreie Diät gegeben wird. Dies legt die Annahme nahe, daß der Hydrolysenabfall lediglich als sekundäre Folge der Schleimhautschädigung aufgefaßt werden kann und damit als primäre Ursache für die Zöliakie nicht in Betracht kommt.

Eine Enzymstörung ist auch aus einem weiteren Grund unwahrscheinlich: Die Zöliakie scheint eine Krankheit mit dominantem Erbgang mit geringer Penetranz zu sein, während Enzymdefekte fast nie dominant vererbt werden.

II. Die zweite Hypothese nimmt eine Störung des immunologischen Systems an. Diese Annahme wird durch eine Vielzahl von Beobachtungen gestützt:

So berichten LEPORE et al. (1958) und CRABBE et al.

(1969) von Erfolgen mit Kortikoid-Therapie bei Erwachsenen-Zöliakie. Bei Zöliakie-Patienten, die für längere Zeit gliadinfrei ernährt worden waren, konnte mit kleinsten Mengen Gliadin ein "Gliadinschock" ausgelöst werden (KRAINICH et al. 1958, CRABBE et al. 1969). Von vielen Autoren werden starke Infiltrationen in der Mukosa von Plasmazellen (DOUGLAS et al. 1970), Lymphozyten, Makrophagen, Eosinophilen (SHINER und SHMERLING 1972b) und Immunkomplexen (RUBIN et al. 1965, SHINER und BALLARD 1972a, CRABBE et al. 1969) gefunden. FALCHUK et al. (1971) konnten bei in-vitro-Versuchen Gliadinantikörper in der Darmschleimhaut nachweisen. Im Darmsaft wurden ebenfalls stark erhöhte Immunglobulinkonzentrationen gefunden (CRABBE et al. 1969), unter denen HOBBS und HEPNER (1969) Glutenantikörper nachweisen konnten.

Im Serum fanden DOE et al. (1973) und MOWBRAY et al. (1973) zirkulierende Immunkomplexe. HOBBS und HEPNER (1969) wiesen einen erhöhten IgE-Titer nach. Während ASQUITH et al. (1969c) und HOBBS und HEPNER (1969) normale oder erhöhte IgA-Spiegel fanden, wiesen MAWHINNEY und TOMKIN (1971) bei Zöliakie-Patienten eine IgA-Defizienz nach. Der IgM-Titer war erniedrigt in Arbeiten von HOBBS und HEPNER (1968), BLECHER et al. (1969), ASQUITH et al. (1969c) und BROWN et al. (1969). Glutenantikörper im Serum wurden gefunden von MIETENS (1973), HOBBS und HEPNER (1969), BERGER (1969), HEINER et al. (1962), TAYLOR et al. (1964), ALARCON-SEGOVIA et al. (1964). Der ätiologische Zusammenhang zwischen Gliadinantikörpern und Zöliakie ist allerdings fraglich, da bei Zöliakie-Patienten auch regelmäßig Antikörper gegen Milcheiweiß, Kasein und Laktalbumin gefunden wurden. Der Nachweis von Antikörpern gegen Retikulin gelang in Untersuchungen von ALP und WRIGHT (1971), BROWN et al. (1973), SAVILAHTI et al. (1972) und in mehreren Arbeiten von SEAH et al. (1971a, 1971b, 1973). Die Retikulinantikörper weisen auf einen Autoimmunmechanismus hin, da die Antikörper wohl gegen das Retikulin des Bindegewebes gerichtet sind. Auch in der zellulären Abwehr zeigten sich Auffälligkeiten. So konnten HOUSLEY et al. (1969) und ASQUITH

et al. (1969a) eine Lymphozytenstimulation mit Gluten herbeiführen, während BLECHER et al. (1969) die Phytohämagglutinin-induzierte Lymphozytentransformation gestört fanden. Nicht zuletzt weist die erhöhte Malignitätsrate bei Zöliakie auf eine gestörte Immunabwehr hin (McCARTHY et al. 1966, GOUGH et al. 1966, ANSTAD et al. 1967, HARRIS et al. 1967, COOKE 1969, DUTZ et al. 1971, HOURIHANE und WEIR 1970 und MacLAURIN et al. 1971).

Für die Annahme einer immunologischen Störung bei der Zöliakie existiert also eine Fülle von Hinweisen. Bezüglich der Rolle eines hypothetischen genetischen Faktors im immunopathologischen Geschehen werden zwei Modelle diskutiert: Entweder beeinflußt das Zöliakiegen die Zelloberfläche in irgendeiner Weise (II.1.), oder dieses Gen ist direkt für die gestörte Immunantwort verantwortlich (II.2.)

II.1. Zur ersten Möglichkeit ergeben sich wiederum zwei Alternativen:

II.1.a. Die Oberfläche der Dünndarmepithelzellen ist durch eine spezifische molekulare Konfiguration dem schädigenden Antigen, das heißt dem Gluten oder, bei infektiöser Genese, einem unbekannten Virus, so ähnlich, daß der Organismus das Antigen nicht als fremd erkennen kann (Molekulare Mimikri). Er kann deshalb auch keine Immunität dagegen ausbilden.

II.1.b. Die Zelloberfläche ist derart strukturiert, daß Gluten oder ein unbekanntes Virus selektiv gebunden wird. Die Darmepithellen hätten hier also eine Art Rezeptorfunktion für das Antigen. Die Häufung des Antigens an der Zelloberfläche würde dann den immunologischen Prozeß auslösen, der zur Zerstörung der Mukosa führt. Diese These ist gut mit den Ergebnissen von Arbeiten von RUBIN et al. (1965) und SHINER und BALLARD (1972a) zu vereinbaren, die eine Bindung von Gluten an die Epithelzellen der Darmschleimhaut nachweisen konnten.

II.2. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß das mit dem zweiten HL-A Locus eng assoziierte Gen ein defektes Immunantwortgen darstellt (VAZ und LEVINE 1970, McDEVITT et

al. 1968, 1969, ELLMANN et al. 1970 und BENACERRAF 1972). Diese Autoren konnten nämlich bei Mäusen und Meerschweinchen genetische Faktoren nachweisen, die für die Immunantwort gegenüber bestimmten synthetischen Antigenen entscheidend sind. Die Autoren fanden darüber hinaus eine enge Assoziation dieser Immunantwortgene mit den Genen, die beim Menschen dem Histokompatibilitätssystem entsprechen. Es wird nun die Existenz eines defekten Immunantwortgens postuliert, das mit HL-A8 gekoppelt ist. Dies läßt sich mit der Annahme vereinbaren, daß das defekte Immunantwortgen bei Zöliakie auf eine einzige Mutation zurückzuführen ist, bei der der zweite Histokompatibilitätsloкус zufällig mit HL-A8 besetzt war. Da das defekte Immunantwortgen nicht auf, sondern nur in der Nähe des zweiten Histokompatibilitätsloкус liegt, besteht die Möglichkeit eines Crossing-over zwischen beiden Genorten. Dies hat zur Folge, daß nicht in jedem Fall das defekte Immunantwortgen und damit die Zöliakie mit HL-A8 assoziiert ist, was ja mit den Beobachtungen übereinstimmt.

Bei dieser Theorie wird also die pathogenetisch wichtigste Ursache der Zöliakie in der insuffizienten Immunabwehr gesehen, die durch ein eng mit HL-A8 assoziiertes defektes Immunantwortgen bedingt ist. Für diese Ansicht sprechen zwei weitere Beobachtungen:

1. Die gehäufte Malignitätsrate bei Zöliakie (McCARTHY et al. 1966, GOUGH et al. 1966, ANSTAD et al. 1967, HARRIS et al. 1967, COOKE et al. 1969, DUTZ et al. 1971, HOURIHANE und WEIR 1970 und MacLAURIN et al. 1971), die sich durch eine gestörte Immunitätslage erklären ließe.

2. Die Existenz weiterer Krankheiten, bei denen einerseits eine Störung des Immunsystems vermutet wird und bei denen andererseits bestimmte Antigene des Histokompatibilitätssystems gehäuft erscheinen:

Morbus Bechterew mit HL-A27

(SCHLOSSTEIN et al. 1973, BREWERTON et al. 1973a, STEINBAUER-ROSENTHAL et al. 1974, DICK et al. 1974, BODMER 1973,

CAFFREY et al. 1973)

Lupus Erythematodes mit HL-A8 und W-5

(GRUMET et al. 1974)

Psoriasis mit HL-A13 und HL-A17 (HL-A12 vermindert)

(WHITE et al. 1972, RUSSEL et al. 1972, SCHOEFINIUS et al.

1974, SCHOLZ et al. 1974, SVEJGAARD et al. 1975)

Colitis ulcerosa mit HL-A27

(BREWERTON 1974)

Myasthenia gravis und HL-A8

(FRITZE et al. 1973, BEHAN et al. 1973)

Multiple Sklerose mit HL-A3, HL-A10 und W-5 (HL-A12 vermindert)

(BERTRAMS et al. 1972a, 1972b, 1974, NAITO et al. 1972,

ARNASON et al. 1972, DEGOS et al. 1974, JERSILD et al. 1972,

1973)

Uveitis anterior mit HL-A27

(BREWERTON et al. 1973b, EHLERS et al. 1974, MAPSTONE et al.

1972)

Morbus Reiter mit HL-A27

(BREWERTON et al. 1973c, ZACHARIAE et al. 1973)

Diabetes mellitus juvenilis

(CUDWORTH et al. 1974, NERUP et al. 1974)

Chronisch aggressive Hepatitis

(MACKAY 1972)

Die Theorie eines defekten Immunantwortgens, das eng mit HL-A8 assoziiert ist, läßt sich gut mit der erhöhten Frequenz dieses Histokompatibilitätsantigens vereinbaren. Die Beobachtung der statistisch signifikant erniedrigten Frequenz eines weiteren Antigens des zweiten Histokompatibilitätslokus, nämlich von HL-A7, kompliziert jedoch die Erklärung. Zunächst ist es unmittelbar einleuchtend, daß falls ein Antigen eines Locus gehäuft auftritt, die Frequenz der anderen vermindert sein muß. Das müßte dann aber für alle Antigene des zweiten Locus außer HL-A8 zutreffen, und zwar müßten die häufigen Antigene entsprechend stärker betroffen sein. Das ist hier jedoch nicht der Fall. Die isolierte Frequenzerniedrigung von HL-A7 kann nicht nur als Kompen-

sation der Vermehrung von HL-A8 erklärt werden. Es kann daher angenommen werden, daß HL-A7 mit einem Gen assoziiert ist, das gegenüber der Zöliakie eine besondere Schutzfunktion ausübt. Fehlt HL-A7 und damit dieses Schutzgen, wäre der Patient besonders gegen Zöliakie empfindlich. Bei dieser Theorie müßten also mindestens drei eng mit dem zweiten Histokompatibilitätsloкус assoziierte Gene angenommen werden: Ein defektes Immunantwortgen, das mit HL-A8 assoziiert ist, ein mit HL-A7 assoziiertes Schutzgen und ein neutrales Gen.

Die Untersuchung zeigt, daß in vielen Familien gesunde Verwandte der an der Zöliakie erkrankten Kinder existierten, die entweder wie die Kranken ebenfalls HL-A8 besaßen, in Familien mit mehreren Kranken ebenfalls deren gemeinsamen Haplotypen ererbt hatten oder sogar völlig HL-A identisch mit den Kranken waren. Diese Verwandten wurden zwar nicht biopsiert, sodaß sich klinisch stumme Zöliakie-Fälle unter ihnen verbergen können, doch ist anzunehmen, daß bei der Mehrheit von ihnen die Biopsie eine normale Schleimhaut ergeben hätte. Das unterstreicht die These, daß die Zöliakie einen dominanten Erbgang mit geringer Penetranz (ROBINSON et al. 1971, McCRAE et al. 1969, MacDONALD et al. 1965) aufweist, mit anderen Worten, daß die Zöliakie bei gegebener genetischer Disposition nur dann klinisch manifest wird, wenn weitere Umstände hinzukommen. WALKER-SMITH (1973) konnte dies bei Diskordanzuntersuchungen an Zwillingen nachweisen. Bei einem homozygoten Zwillingspaar, bei dem ein Kind gesund war, litt das andere Kind an einer biopsisch verifizierten Zöliakie. Ein solcher manifestationsfördernder Faktor, der sicher von dem postulierten HL-A-assozierten Gen unabhängig ist, zeigt sich in der Geschlechtsverteilung. Es konnten frühere Arbeiten bestätigt werden (MacDONALD et al. 1965), die von einem Überwiegen der weiblichen Seite berichten. Die Interpretation der Ergebnisse ist schwierig: Liegt hier ein weiterer genetischer Faktor vor oder sind Mädchen aus anderen Gründen häufiger betroffen? Zu denken wäre dabei z.B. an hormonelle Faktoren oder an Umwelteinflüsse, denen Mädchen in besonderer Weise ausgesetzt sind.

Abschließend noch eine Bemerkung zur diagnostischen Bedeutung der Assoziation von Zöliakie und HL-A8. Für die Zöliakie wäre aus zwei Gründen eine frühzeitige und exakte Diagnostik notwendig:

Die Zöliakie ist von einer erhöhten Malignitätsrate begleitet (McCARTHY et al. 1966, GOUGH et al. 1966, ANSTAD et al. 1967, HARRIS et al. 1967, COOKE et al. 1969, DUTZ et al. 1971, HOURIHANE und WEIR 1970 und MacLAURIN et al. 1971). Es besteht die Hoffnung, daß eine frühzeitige Erkennung und Behandlung die Gefahr der malignen Entartung etwas mildern könnte. Allerdings gibt es dafür noch keine positiven Hinweise. Es muß im Gegenteil erwartet werden, daß, falls die Neigung zur Entartung auf einem defekten Immunantwortgen beruht, eine gliadinfreie Ernährung in dieser Hinsicht nicht viel ändern würde. Aber auch wenn man von der Gefahr einer Entartung absieht, ist die Notwendigkeit zur exakten Diagnostik schon deshalb gegeben, weil eine gliadinfreie Diät über Jahre hinweg eine erhebliche Einschränkung für den Patienten darstellt.

Leider muß trotz dieses Hintergrundes betont werden, daß die diagnostische Bedeutung der HL-A Assoziation mit Zöliakie äußerst gering ist. Geht man davon aus, daß in einer unausgewählten Bevölkerung die Häufigkeit zwischen 0,05% und 0,1% liegt (SHMERLING et al. 1972: 1/1000, McCRAE 1969: 1/1850), und von den Zöliakie-Kranken wiederum nur 56% HL-A8 positiv sind (vgl. Tabelle II), so kann man folgendes Rechenexempel aufstellen: Auf eine Bevölkerung von 10 000 fallen 1 800 HL-A8 positive Personen (vgl. Tabelle II) und zwischen 5 und 10 Zöliakiepatienten. Von diesen besitzen wiederum nur 56% = 2,8 bzw. 5,6 Patienten HL-A8. Den 1 800 HL-A8 positiven unausgewählten Personen stehen also zwischen 2,8 und 5,6 HL-A8 positive Zöliakie-Patienten gegenüber, was einem Prozentsatz von lediglich 0,15% bis 0,31% entspricht. Besitzt also jemand das Histokompatibilitätsantigen HL-A8, so besteht mit 0,15% bis 0,31% Wahrscheinlichkeit eine Zöliakie. Dies bedeutet zwar gegenüber der eingangs erwähnten Häufigkeit von

0,05% bis 0,1% eine Steigerung um etwa das Dreifache, jedoch ist der Aussagewert der Methode leider zu gering, um sie zu diagnostischen Zwecken, etwa im Rahmen eines Screening-Programms anwenden zu können. Lediglich innerhalb von Familien mit Patienten könnte sie als genetischer Marker benutzt werden, um gefährdete Familienmitglieder ausfindig zu machen.

ZUSAMMENFASSUNG

149 Zöliakie-Patienten, 263 Eltern und 144 gesunde Geschwister aus 139 Familien aus München, Graz und Wien wurden HL-A typisiert. Dabei wurde der Diagnose Zöliakie der Biopsiebefund einer subtotalen Zottenatrophie unter Glutenbelastung zugrunde gelegt.

Es wurde sowohl bei Patienten wie bei Eltern eine signifikante Häufung von HL-A1 (Patienten: 55% gegenüber 26% bei 1142 Personen einer Münchner Kontrollpopulation; $\chi^2 = 49,9$; $p < 0,0005$. Eltern: 40%; $\chi^2 = 20,5$; $p < 0,0005$) und HL-A8 (Patienten: 56%/18%; $\chi^2 = 104,8$; $p < 0,0005$. Eltern: 37%; $\chi^2 = 45,9$; $p < 0,0005$) gefunden, wogegen die Frequenz von HL-A7 erniedrigt war (Patienten: 6%/30%; $\chi^2 = 36,4$; $p < 0,0005$. Eltern: 15%; $\chi^2 = 21,8$; $p < 0,0005$). Eine erhöhte Frequenz von HL-A13 (15%/7%; $\chi^2 = 9,9$; $p = 0,05$) und eine Frequenzverringerung von HL-A3 (24%/33%; $\chi^2 = 5,3$; $0,2 < p < 0,7$) lagen am Rande statistischer Signifikanz. Die Segregationsanalyse bestätigte diese Ergebnisse: Es fand sich eine signifikante Prävalenz von HL-A1 und HL-A8, sowie eine Verringerung der Segregationsfrequenz von HL-A7 bei den Patienten. Es konnte gezeigt werden, daß den von der Kontrollpopulation abweichenden Frequenzen von HL-A1 und HL-A3 keine Bedeutung zukommt, da sie durch die enge Assoziation von HL-A1 mit HL-A8 und HL-A3 mit HL-A7 zu erklären sind.

Bei den Haplotypfrequenzen konnte eine signifikante Häufung von HL-A 1-8 (236/1000 gegenüber 77/1000 bei der Kontrollgruppe; $\chi^2 = 73,4$; $p < 0,0005$) festgestellt werden, was durch eine Segregationsanalyse der Haplotypen bestätigt wurde. Eine gesonderte Studie an 19 Grazer Patienten mit einer lediglich partiellen Zottenatrophie brachte keine statistisch signifikanten Resultate.

In 6 Familien mit mehreren Zöliakie-Patienten konnte eine gemeinsame Segregation zwischen Zöliakie und einem HL-A Haplotypen nachgewiesen werden. Dabei war der ge-

meinsame Haplotyp viermal HL-A 1-8, einmal W3D-x und einmal war nicht zu entscheiden, ob die Zöliakie mit HL-A 9-W21 oder mit HL-A 2-13 segregierte.

Die Ergebnisse sind am ehesten mit folgender Theorie zu vereinbaren: Es handelt sich bei der Zöliakie um ein unregelmäßig dominantes Erbleiden mit geringer Penetranz. Dabei muß die Existenz von drei Genen angenommen werden, die eng mit den Genen des zweiten Histokompatibilitätslokus assoziiert sind: 1. ein für die Prädisposition zur Zöliakie verantwortliches Gen, das eng mit HL-A8 assoziiert ist

2. ein Gen mit einer relativen Schutzfunktion gegenüber der Zöliakie, eng mit HL-A7 assoziiert

3. ein neutrales Gen

Zur Manifestation bei gegebener genetischer Disposition bedarf es weiterer Faktoren. Ein solcher Faktor ist im Geschlechtseinfluß zu sehen: Unter den Patienten befanden sich wesentlich mehr Mädchen (93) als Jungen (56), wobei nicht zu entscheiden war, ob hier ein weiterer genetischer Faktor vorlag, oder ob Mädchen aus anderen Gründen, wie z.B. hormonellen Faktoren häufiger erkrankten. Daneben muß aus der Tatsache der Diskordanz von eineiigen Zwillingen auf die Bedeutung von Umweltfaktoren bei der Manifestation der Krankheit geschlossen werden.

LITERATUR

AHO, K., AHVONEN, P., LASSUS, A., SIEVERS, K., TILIKAINEN, A.:
HL-A antigen 27 and reactive arthritis. *Lancet*, Vol. II,
1973, 157

ALARCON-SEGOVIA, D., HERSKOVIC, T., WAKIM, K.G., GREEN, P.A.,
SANDMORE, H.: Presence of circulating antibodies to gluten
and milk fractions in patients with nontropical sprue.
Amer. J. Med., 36, 1964, 485 - 499

ALBERT, E.D., MICKEY, M.R., TING, A., TERASAKI, P.I.: Deduction
of 2140 HL-A haplotypes and segregation analysis in 535
families. *Transplant. Proc.*, Vol. V, No. 1, 1973a, 215-221

ALBERT, E.D.: Die genetischen Systeme der menschlichen Histo-
kompatibilität: Das HL-A-System. *Blut*, Bd. XXVII, H. 2, 1973b,
73-79

ALBERT, E.D., HARMS, K., WANK, R., STEINBAUER-ROSENTHAL, I.,
SCHOLZ, S.: Segregation analysis of HL-A antigens and haplo-
types in 50 families of patients with coeliac disease.
Transplant. Proc., Vol. V, No. 4, 1973c, 1785-1789

ALP, M.H., WRIGHT, R.: Autoantibodies to reticulin in patients
with idiopathic steatorrhea, coeliac disease and Crohn's
disease and their relation to immunoglobulins and dietary
antibodies. *Lancet*, Vol. II, 1971, 682-685

AMOS, D.B., BACH, F.H.: Phenotypic expression of the major
histocompatibility locus in man (HL-A), leucocyte antigens
and mixed leucocyte culture reactivity. *J. exp. Med.*, 128,
4, 1968, 623-637

ANSTAD, W.I., CORNES, J.S., GOUGH, K.R., MCCARTHY, C.F., READ, A.E.:
Steatorrhea and malignant lymphoma. *Amer. J. dig. Dis.*, 12,
1967, 475-490

ARNASON, B.G., FULLER, T.C., LEHRICH, J.R., WINN, J.H.:
Leukocyte antigens (HL-A) in multiple sclerosis. *Proceedings
of the Transplantation Society Congress*, abstract, 1972, 8

ASQUITH, P., HOUSLEY, J., COOKE, W.T.: Cell-mediated immune
response to dietary antigens in adult coeliac disease.
Booth, C.C., Dowling, R.H. (Hrsg.): *Coeliac disease*. Edin-
burgh, London, 1969a, 144-149

ASQUITH, P., HOUSLEY, J., COOKE, W.T.: Serum and intestinal
immuno-globulins. Booth, C.C., Dowling, R.H. (Hrsg.): *Coeliac
disease*. Edinburgh, London, 1969b, 151-162

ASQUITH,P., THOMPSON,R.A., COOKE,W.T.: Serum immunoglobulins in adult coeliac disease. *Lancet* II, 1969c, 129-131

BAYLESS,T.M., RUBIN,S.E., TOPPING,T.M., YARDLEY,J.H., HENDRIX,T.R.: Morphologic and functional effects of gluten feeding on jejunal mucosa in celiac disease. Booth,C.C., Dowling,R.H. (Hrsg.): *Coeliac disease*. Edinburgh, London, 1969a, 76-90

BAYLESS,T.M., HENDRIX,T.R.: Small intestinal ulcers and celiac disease. Booth,C.C., Dowling,R.H. (Hrsg.): *Coeliac disease*. Edinburgh, London, 1969b, 213-223

BEHAN,P.O., SIMPSON,J.A., DICK,H.: Immune response genes in myasthenia gravis. *Lancet* II, 1973, 1033

BENACERRAF,B., McDEVITT,H.D.: Histocompatibility-linked immune response genes. *Science*, 175, 1972, 273-279

BERGER,E.: Zur allergischen Pathogenese der Zöliakie, mit Versuchen über die Spaltung pathogener Antigene durch Fermente. *Ann. Paediatr. Suppl.* 67, 1958, 1-56

BERTRAMS,J., KUWERT,E.: HL-A-antigen frequencies in multiple sclerosis: significant increase of HL-A3, HL-A10 and W-5 and decrease of HL-A12. *Europ. Neurol.*, 7, 1972a, 74

BERTRAMS,J., KUWERT,E., LIEDTKE,U.: HL-A antigens and multiple sclerosis. *Tissue Antigens*, 2, 1972b, 405

BERTRAMS,J., SCHILDBERG,P., HOPPING,P., BÖHME,U., ALBERT,E.: HL-A antigens in retinoblastoma. *Tissue Antigens*, 3, 1973, 78

BERTRAMS,J., KUWERT,E.: HL-A antigen segregation analysis in multiple sclerosis. *Lancet* II, 1974, 43-44

BLECHER,T.E., BRZECHWA-AJDUKIEWICZ,A., MCCARTHY,C.F., READ,A.: Serum immunoglobulins and lymphocyte transformation studies in coeliac disease. *Gut*, 10, 1969, 57-62

BOOTH,C.C., DOWLING,R.H. (Hrsg.): *Coeliac disease*. Edinburgh, London, 1969

BREWERTON,D.A., CAFFREY,M., HART,F.D., JAMES,D.C.D., NICHOLLS,A., STURROCK,R.D.: Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet* II, 1973a, 904-907

BREWERTON,D.A., CAFFREY,M., NICHOLLS,A., WALTERS,D., OATES,J.K., JAMES,D.C.D.: Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet* II, 1973b, 994-996

BREWERTON,D.A., CAFFERY,M., NICHOLLS,A., WALTERS,D., DATES,J., JAMES,D.C.O.: Reiters disease and HL-A27. Lancet II, 1973c, 996-999

BREWERTON,D.A., NICHOLLS,A., CAFFREY,M., WALTERS,D.: HL-A27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. Lancet, Vol.I, 1974, 956-957

BROWN,D.L., COOPER,A.G., HEPNER,G.W.: IgM metabolism in coeliac disease. Lancet, Vol.I, 1969, 858-861

BROWN,J.L., FERGUSON,A., CARSWELL,F., HORNE,C.H.W., MacSWEEN, R.N.M.: Autoantibodies in children with coeliac disease. Clin. exp. Immunol., 13, 1973, 373-382

CAFFREY,M.F.P., JAMES,D.C.O.: Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. Nature, 242, 1973, 121

CAVALLI SFORZA,L.L., BODMER,W.F.: The genetics of human populations. Freeman, San Francisco, 1971

COHEN,M.I., McNAMARA,H., BLUMENFELD,O., ARIAS,I.M.: The relationship between glutamyl transpeptidase and the syndrome of coeliac-sprue. BOOTH,C.C., Dowling,R.H. (Hrsg.): Coeliac disease. Edinburgh, London, 1969, 91-105

COOKE,W.T., THOMPSON,H., WILLIAMS,J.A.: Malignancy and adult coeliac disease. Gut, Vol.10, 1969, 108-111

CRABBE,P.A., DOUGLAS,A.D., HOBBS,J.R.: Immunopathology and coeliac disease. Booth,C.C., Dowling,R.H. (Hrsg.): Coeliac disease. Edinburgh, London, 1969, 134-143

CUDWORTH,A.G., WOODROM,J.C.: HL-A antigens and diabetes mellitus. Lancet, Vol II, 1974, 1153

DEGOS,L., DAUSSET,J.: Histocompatibility determinants in multiple sclerosis. Lancet, Vol. I, 1974, 307-308

DICK,H.M., DICK,W.C., STURROCK,R.D., BUCHANAN,W.W.: Inheritance of ankylosing spondylitis and HL-A antigen W-27. Lancet, Vol.II, 1974, 24-25

DISSANAYAKE,A.S., OFFORD,R.E., TRUELOVE,S.C., WHITEHEAD,R.: Nature of toxic component of wheat gluten in coeliac disease. Lancet, Vol.II, 1973, 709-710

DOE,W.F., BOOTH,C.C., BROWN,D.L.: Evidence for complement-binding immune complexes in adult coeliac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis. Lancet, Vol.I, 1973, 402-403

DOUGLAS, A.P., PETERS, T.J., HOFFBRAND, A.V., BOOTH, C.C.: Studies of intestinal peptidases with special reference to coeliac disease. Booth, C.C., Dowling, R.H. (Hrsg.): Coeliac disease. Edinburgh, London, 1969, 115-123

DOUGLAS, A.P., CRABBE, P.A., HOBBS, J.R.: Immunochemical studies of the serum, intestinal secretions and intestinal mucosa in patients with adult coeliac disease and other forms of the coeliac syndrome. Gastroenterology, Vol. 59, No. 3, 1970, 414-425

DUTZ, W., ASVADI, S., SADRI, S., KOHDUT, E.: Intestinal lymphoma and sprue: a systematic approach. Gut, Vol. 12, 1971, 804-810

EHLERS, N., KISSMEYER-NIELSEN, F., KJERBYE, K.E., LAMM, L.: HL-A27 in acute and chronic uveitis. Lancet, Vol. I, 1974, 99

ELLMANN, L., GREEN, J., MARTIN, W.J., BENACERRAF, B.: Linkage between the poly-L-lysine gene and the locus controlling the major histocompatibility antigens in strain 2 guinea pigs. Proceedings of the national Academy of Sciences, Vol. 66, No. 2, 1970, 322-328

EVANS, D.A.P.: Coeliac disease and HL-A8. Lancet, Vol. II, 1973, 1096

FALCHUK, J.M., LASTER, L., STROBER, W.: Gluten sensitive enteropathy: intestinal synthesis of antigluten in vitro. Clinical Research, Vol. 19, 1974, 390

FALCHUK, J.M., ROSENTINE, G.N., STROBER, W.: Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. J. Clin. Invest., 51, 1972, 1602

FEINGOLD, N.: Critical analysis of relationships between HL-A system and susceptibility to disease. Transplantation Proceedings, Vol. III, No. 3, 1971, 1317-1320

FRITZE, D., HERRMANN, C., SMITH, G.S., WALFORD, R.L.: HL-A types in myasthenia gravis. Lancet, Vol. II, 1973, 211

FRITZE, D., HERRMANN, C., NAEIM, F., SMITH, G.S., WALFORD, R.L.: HL-A antigens in myasthenia gravis. Lancet, Vol. I, 1974, 240-243

GOUGH, K.R., READ, A.E., NAISH, J.M.: Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhoe. Gut, 3, 1966, 232-239

GRANDITSCH, G., LUDWIG, H., POLYMERIDIS, Z., WICK, G.: Coeliac disease and HL-A8. Lancet, Vol. II, 1973, 908

GRUMET,C.F., COUKELL,A., BODMER,J.G., BODMER,W.F., McDEVITT,H.:
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic
lupus erythematosus. New Engl. J. Med., Vol.285, No.4, 1971,
193-196

HARMS,K.: Indikation und Aussagefähigkeit der Dünndarmbiopsie
im Kindesalter. Pädiat. Prax., 13, 1973/74, 87-95

HARMS,K., GRANDITSCH,G., ROSSIPAL,E., LUDWIG,H., POLYMENIDIS,Z.,
SCHOLZ,S., WANK,R., ALBERT,E.D.: HL-A in patients with coeliac
disease and their families. Proceedings of the second Coeliac
Symposium, Leyden, 1974, in the press.

HARRIS,D.D., COOKE,W.T., THOMPSON,H., WATERHOUSE,J.A.H.:
Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhoea.
Amer. J. Med., Vol. 42, 1967, 899-912

HEINER,D.C., LAHEY,M.E., WILSON,J.F., GERRARD,J.W., SCHWACHMAN,H.,
KHAU,K.T.: Precipitins to antigens of wheat and cow's milk in
coeliac disease. J. Paediat., 61, 1962, 813-830

HOBBS,J.R., HEPNER,G.W.: Deficiency of gamma M globulin in
coeliac disease. Lancet, Vol.I, 1968, 217-220

HOBBS,J.R., HEPNER,G.W.; DOUGLAS,A.P., CRABBE,P.A., JOHNSON,
S.G.O.: Immunological mystery of coeliac disease. Lancet, Vol.II,
1969, 649-650

HOURLIHANE,D.O., WEIR,D.G.: Malignant celiac syndrome.
Gastroenterology, Vol.59, No.1, 1970, 130-139

HOUSLEY,J., ASQUITH,P., COOKE,W.T.: Immune Response to gluten
in adult coeliac disease. Brit. Med. J., 2, 1969, 159-161

JERSILD,C., SVEJGAARD,A., FOG,T.: HL-A antigens and multiple
sclerosis. Lancet, Vol.I, 1972, 1240

JERSILD,C., SVEJGAARD,A., FOG,T., HANSEN,G.S., THOMPSON,M.,
DUPONT,B.: Histocompatibility determinants in multiple sclero-
sis, with special reference to clinical course. Lancet, Vol.II,
1973, 1221-1225

JONGSMA,A., VON SOMEREN,H., WESTERVELD,A., HAGEMEYER,A.,
PEARSON,P.: Localisation of genes on human chromosomes by
studies of human-chinese hamster somatic cell hybrids.
Humangenetic, 20, 1973, 195-202

KRAINICH,H.G., DEBATIN,F., GAUTIER,E., TOBLER,R., VELASCO,J.A.:
Additional research on the injurious effect of wheat flour in
celiac disease. Acute gliadin reaction.(Gliadin shock). Helv.
paediat. Acta, 13, 1958, 432

- LEPORE, M.J.: Long term or maintenance adrenal steroid therapy in nontropical sprue. *Amer. J. Med.*, 25, 1958, 381
- LITTLE, T.M.: Immunoglobulin levels in families with coeliac disease. *Lancet*, Vol. II, 1972, 400-401
- LUDWIG, H., POLYMERIDIS, Z., GRANDITSCH, G., WICK, G.: HL-A1 and HL-A8 bei kindlicher Zöliakie. *Z. Immun.-Forsch.*, No. 146, 1973, 158
- MCCARTHY, C.F., FRASER, J.D., EVANS, K.T., READ, A.E.: Lymphoreticular disfunction in idiopathic steatorrhoe. *Gut*, 7, 1966, 140-148
- MCCRAE, W.M.: The inheritance of coeliac disease. Booth, C.C., Dowling, R.H. (Hrsg.): *Coeliac disease*. Edinburgh, London 1969, 55-63
- MCDVITT, H.O., TYAN, M.L.: Genetic control of the antibody response in inbred mice. *J. exp. Med.*, 128, 1968, 1-11
- MCDVITT, H.O., BENACERRAF, B.: Genetic control of specific immune responses. *Advanc. Immunol.*, No. 11, 1969, 31-74
- MACDONALD, W.C., DOBBINS, W.D., RUBIN, C.E.: Studies of the familial nature of celiac using biopsy of the small intestine. *New Engl. J. Med.*, Vol. 272, No. 9, 1965, 448-456
- MACKEY, I.R., MORRIS, P.J.: Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8. *Lancet*, Vol. II, 1972, 793
- MACLAURIN, B.P., COOKE, W.T., LING, N.R.: Impaired lymphocyte reactivity against tumour cells in patients with coeliac disease. *Gut*, 12, 1971, 794-800
- MCNEISH, A.S., NELSON, R., MACKINTOSH, P.: HL-A1 and 8 in childhood coeliac disease. *Lancet*, Vol. I, 1973, 668
- MAPSTONE, R., WOODROW, J.C.: Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet*, Vol. I, 1974, 681-682
- MARKS, J., SHUSTER, S.: Intestinal malabsorption and the skin. *Gut*, 12, 1971, 938-947
- MAWHINNEY, H., TOMKIN, G.H.: Gluten enteropathy associated with selective IgA deficiency. *Lancet*, Vol. II, 1971, 121-123
- MESSER, M., ANDERSEN, C.M., TOWNLEY, R.R.W.: Peptidase activity of biopsies of the duodenal mucosa of children with and without coeliac disease. *Clin. Chim. Acta*, 6, 1961, 768

MIETENS,C.: Immunologische Aspekte der Coeliakie. Pädiatrie und Pädologie, 8, 1973, 68-79

MOWBRAY,J.F., HOFFBRAND,A.V., HOLBOROM,E.J., SEAH,P.P., FRY,L.: Circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. Lancet, Vol.I, 1973, 400-401

NAITO,S., NAMEROW,N., MICKEY,M.R., TERASAKI,P.I.: Multiple sclerosis: association with HL-A3. Tissue Antigens, No.2, 1972, 1-4

NERUP,J., PLATZ,P., ANDERSEN,O.O., CHRISTY,M., LYGNSOE?, POULSEN,J.E., RYDER,L.P., NIELSEN,L.S., THOMSEN,W., SVEJGAARD,A.: HL-A antigens and Diabetes Mellitus. Lancet, Vol.II, 1974, 864-866

PETTINGALE,K.W.; Immunoglobulin-containing cells in the coeliac syndrome. Gut, 12, 1971, 291-296

POLLOCK,D.J., NAGLE,R.E., JEEJEEBHoy,K.N., COGHILL,N.F.: The effect on jejunal mucosa of withdrawing and adding dietary gluten in cases of idiopathic steatorrhea. Gut, 11, 1970, 567-575

ROBINSON,D.C., WATSON,A.H., WYATT,E.H., MARKS,J.M., ROBERTS,D.F.: Incidence of small-intestinal mucosal abnormalities and of clinical coeliac disease in the relatives of children with coeliac disease. Gut, 12, 1971, 789-793

RUBIN,W., FAUCI,A.ST., SLEISINGER,M.H., JEFFRIES,G.H.: Immunofluorescent studies in adult coeliac disease. J. Clin. Invest., 44, 1965, 475

RUSSEL,Th.J., SCHULTES,L.M., KUBAN,D.J.: Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. New Engl. J. Med., No.287, 1973, 738-740

SAVILAHTI,E., ESSEN,R., PELKONEN,P.; Reticulin antibody in children with malabsorption. Lancet, Vol.I, 1972, 1157-1159

SCHLOSSTEIN,I., TERASAKI,P.J., BLUESTONE,R., PEARSON,C.M.: High association of an HL-A antigen, W-27, with ankylosing spondylitis. New Engl. J. Med., No.288, 1973, 704-706

SCHOEFINIUS,H.H., BRAUN-FALCO,O., SCHOLZ,S., STEINBAUER-ROSENTHAL,I., WANK,R., ALBERT,E.D.: HISTOKompatibilitätsantigene (HL-A) bei Psoriasis. Dtsch. med. Wschr., 99, 1974, 440-444

SCHOLZ, S., SCHATTENKIRCHNER, M., HARMS, K., STEINBAUER-ROSENTHAL, I., ALBERT, E.D.: Family studies in HL-A associated diseases. Z. Immun. Forsch., im Druck

SEAH, P.P., FRY, L., ROSSITER, M., HOFFBRAND, A.V., HOLBOROW, E.J.: Anti-reticulin antibodies in childhood coeliac disease. Lancet, Vol. II, 1971a, 681-682

SEAH, P.P., FRY, L., HOFFBRAND, A.V., HOLBOROW, E.J.: Tissue anti-bodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. Lancet, Vol. I, 1971, 834-839

SEAH, P.P., FRY, L., HOLBOROW, E.J., ROSSITER, M.A., DOE, W.F., MAGALHAES, A.F., HOFFBRAND, A.V.: Antireticulin antibody: Incidence and diagnostic significance. Gut, 14, 1973, 311-315

SHINER, M., BALLARD, J.: Antigen-Antibody reactions in jejunal mucosa in childhood. Coeliac disease after gluten challenge. Lancet, Vol. I, 1972, 1202-1205

SHINER, M., SHMERLING, D.H.: The immunopathology of coeliac disease. Digestion, 5, 1972, 77

SHMERLING, D.H., SHINER, M.: The response of the intestinal mucosa to the intraduodenal instillation of gluten in patients with coeliac disease. Booth, C.C., Dowling, R.H. (Hrsg.); Coeliac disease. Edinburgh, London, 1969, 64-75

SHMERLING, D.H.: Peroral intestinal mucosal biopsies in infants and children. Helv. Paed. Acta, Supple. XXII, 1970,

STEINBAUER-ROSENTHAL, I., SCHATTENKIRCHNER, M., SCHÜRER, W., WANK, R., SCHOLZ, S., SCHIESSL, B., BRANDENBURG, H., ALBERT, E.D.: HL-A27 in patients with ankylosing spondylitis (AS). Z. Immun.-Forsch., No. 147, 1974, 6

STOKES, P.L., ASQUITH, P., HOLMES, G.K.T., MACKINTOSH, P., COOKE, W.T.: Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. Lancet, Vol. II, 1972, 162

SVEJGAARD, A., STAUB-NIELSEN, L., SVEJGAARD, E., KISSMEYER-NIELSEN, F., HJORTSHØJ, A., ZACHARIAE, H.: HL-A in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis - population and family studies. Brit. J. Derm., in Druck

TAYLOR, K.B., TRUELOVE, S.C., WRIGHT, R.: Serological reactions to gluten and cow's milk proteins in gastrointestinal disease. Gastroenterology, 46, 1964, 99

TERASAKI, P.I., McCLELLAND, J.D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature, 1964, 204, 998

THORSBY, E., LIE, S.O.: Relationship between the HL-A system and susceptibility to diseases. Transplantation Proceedings, Vol.III, No.3, 1971, 1305-1307

TOMKIN, G.H., MAWHINNEY, H., NEVIN, N.C.: Isolated absence of IgA with autosomal dominant inheritance. Lancet, Vol.II, 1971, 124-125

VAZ, N.M., LEVINE, B.B.: Immune responses of inbred mice to repeated low doses of antigen: Relationship to histocompatibility (H-2) type. Science, Vol.168, 1970, 852-854

WALKER-SMITH, J.A.: Discordance for childhood coeliac disease in monozygotic twins. Gut, 14, 1973, 374-375

WANK, R., HARMS, K., SCHOLZ, S., STEINBAUER-ROSENTHAL, I., BRANDENBURG, H., SCHIESSL, B., ALBERT, E.: A study of HL-A antigens in 50 families of patients with coeliac disease. Z. Immun.-Forsch., No.147, 1974, 147, (Abstr.)

WEBB, M.G.T., TAYLOR, R.H., GATENBY, P.B.B.: Iron absorption in coeliac disease of childhood and adolescence. Brit. J. Med., 2, 1967, 151-152

WEIJERS, H.A., LINDQUIST, B., ANDERSON, Ch.M., REY, R., SHMERLING, D.H., VISA KORPE, J.K., HADORN, B., GRÜTTNER, R.: Diagnostic criteria in coeliac disease. Acta pædiat. scand. 59, 1970, 461

WEINSTEIN, W.M., SHIMODA, S.S., BROW, J.R., RUBIN, C.E.: What is celiac sprue? Booth, C.C., Dowling, R.H. (Hrsg.); Coeliac disease. Edinburgh, London, 1969, 232-244

WHITE, S.H., NEWCOMER, V.D., MICKEY, M.R., TERASAKI, P.I.: Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis. New Engl. J. Med., No.287, 1972, 740

WHITE, A.G., BARNETSON, R.St.C., DA COSTA, J.A.G., McCLELLAND, D.B.L.: The incidence of HL-A antigens in dermatitis herpetiformis. Brit. J. Dermatol., 89, 1973, 133-136

ZACHARIAE, H., HJORTSHØJ, A., KISSMEYER-NIELSEN, F.: Reiter's disease and HL-A27. Lancet, Vol.II, 1970, 565-566

LEBENS LAUF

Name: Hans Jürgen Kerstiens

Eltern: Hans Kerstiens, Apotheker und Hedwig Kerstiens

Ich bin am 12. 4. 1946 in Kaufbeuren geboren.

Schule: 4 Jahre Volksschule

9 Jahre Oberrealschule Lindenberg/Allgäu

Abitur: 20. 6. 1965

Wehrdienst: 1. 10. 1965 - 31. 3. 1967

Studium: 1967 ein Semester Biochemie an der Universität Tübingen

1967/68 zwei Semester Physik an der Technischen Universität München

ab Wintersemester 1968/69 Medizinstudium an der Universität München

Staatsexamen: 3. 1. 1974

Medizinalassistentenzeit:

Februar 1974 - Mai 1974: Kinderpoliklinik der Universität München

Juni 1974 - November 1974: Städtisches Krankenhaus in der Pappenheimstraße, München

Februar 1975 - Mai 1975: Kreiskrankenhaus Dachau, chirurgische Abteilung

